

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年8月25日 (25.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/077379 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/616, 9/06, 9/70, A61P 17/00, 17/02, 17/04, 29/00, 31/12, 31/22

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001617

(22) 国際出願日: 2004年2月16日 (16.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松567番地 Kagawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 稲本千子 (INAMOTO, Yukiko) [JP/JP]; 〒7611703 香川県香川郡香川町浅野3372-18 Kagawa (JP). 川田光裕 (KAWADA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒7692702 香川県東かがわ市松原213 Kagawa (JP).

(74) 代理人: 河宮治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

A1

WO 2005/077379 A1

(54) Title: REMEDY FOR EXTERNAL USE FOR SKIN AND MUCOSAL INJURIES CAUSED BY VIRAL INFECTION

(54) 発明の名称: ウイルス感染による皮膚・粘膜傷害症状に対する外用治療剤

(57) Abstract: A remedy for external use for treating skin and mucosal vesicle, sore or ulcer caused by viral infection which contains, as the active ingredient, acetylsalicylic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚および粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍の治療に用いる外用剤。

明細書

ウイルス感染による皮膚・粘膜傷害症状に対する外用治療剤

5 技術分野

本発明は水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルス、またはエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、または潰瘍などの皮膚および粘膜傷害症状に対する治療効果と同時に、これら患部の疼痛と痒み症状に対する抑制効果をもつ、アセチルサリチル酸を有効成分とする、優れた外用剤、および該外用剤を用いた該症状の治療法に関する。

10 背景技術

水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による皮膚あるいは粘膜傷害症状が多数発生しているが、その治療法として特異的に有効な手段は確立されておらず、通常、二次感染の予防を目的に抗生物質の投与やポビドンヨード等での患部の消毒を行っているのが現状である。

そして、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚や粘膜傷害症状を改善し、同時にこれら患部の疼痛と痒みに対する抑制効果を有する外用治療剤は殆ど無いのが現状である。

近年、抗ウイル剤が開発されているが、小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚や粘膜傷害症状の改善に十分効果があるとはいえず、特にこれらの患部の疼痛や痒みの抑制効果に対しては満足のいくものではない。

また、非ステロイド性抗炎症剤やステロイド剤等を含有する外用剤は、効果が十分でないばかりか、局所での刺激感や発赤などの副作用が懸念される。

ところで、アセチルサリチル酸（以下、アスピリンと称することもある。）は、その強力な鎮痛作用、解熱作用および抗リウマチ作用により古くから解熱鎮痛薬として広く使用されており、副作用も少なく安全性も高い薬剤であるることは周知である。

近年、アセチルサルチル酸の外用剤への適用に関する研究が進められている。

また、アセチルサルチル酸の外用剤としての新たな薬理作用の研究も行なわれている。例えば、特開平3-72426号公報の神経痛治療用軟膏剤、特開平9-235232号公報の皮膚損傷治療用外用剤、特表平8-504198号公報の抗血栓治療および癌予防のための経皮投与システム、特開2001-187739号公報のアレルギー性皮膚疾患治療用外用剤、国際公開第01/47525号パンフレットの鎮痒用外用剤等が挙げられる。

しかしながら、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、や潰瘍などの皮膚あるいは粘膜傷害症状に対する治療、並びにこれら患部の疼痛、痒み症状に対する治療において、アセチルサルチル酸を用いた外用剤の投与例の報告はなされていない。

発明の開示

本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的とするところは、副作用が少なく、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚および粘膜傷害症状に対する治療効果、並びに、同時にこれら患部の疼痛と痒みに対する抑制効果をもつ、優れた外用剤を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、アセチルサルチル酸を有効成分とする外用剤を投与することにより、副作用が殆どなく、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚および粘膜傷害症状に対する治療効果とともに、これら患部の疼痛と痒みに対して優れた抑制効果を示すことを見出した。

そして、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による皮膚・粘膜傷害を有する患部の疼痛、痒みに対してアセチルサルチル酸を配合した外用剤を用いても、小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚および粘膜傷害症状の治癒の遅延は認められなかった。

更にこの効果は、製剤中のアセチルサルチル酸濃度に依存しているが、ある一定以上のアセチルサルチル酸濃度においては薬効薬理作用が殆ど変化しなくなる。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、患部の鎮痛と鎮痒作用を併せ持つ、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスまたはエンテロウイルスなどのウイルス感染による皮膚もしくは粘膜傷害の治療に用いる外用剤に関する。

本発明は、患部の鎮痛と鎮痒作用を併せ持つ、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍の治療に用いる外用剤にも関する。

本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚もしくは粘膜傷害を有する部位の疼痛と痒みの治療に用いる外用剤にも関する。

本発明は、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスまたはエンテロウイルスなどのウイルス感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍部位の疼痛と痒みの治療に用いる外用剤に関する。

本発明は、ウイルス感染による皮膚もしくは粘膜傷害の治療のために、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者の患部に投与することからなる、該症状の治疗方法にも関する。

本発明は、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスまたはエンテロウイルスなどのウイルスの感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍の治療のために、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者の患部に投与することからなる、該症状の治疗方法に関する。

更には、本発明は、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスまたはエンテロウイルなどのスヴィルス感染による皮膚もしくは粘膜傷害を有する患部の疼痛と痒みの治療のために、アセチルサリチル酸を有効成分とする薬剤の有効量を患者の患部に投与することからなる、該疼痛と痒みの治疗方法にも関する。

本発明の外用剤に含有されるアセチルサリチル酸は日本薬局方に収載されており、外用剤中のアセチルサリチル酸含有量は剤型によって異なるが、製剤全重量

に対して、十分な効果の得られる0.05～80重量%であり、好ましくは0.05～70重量%、より好ましくは0.05～50重量%である。アセチルサリチル酸含有量が80重量%より多くなると物性の保持が困難になり、また、含有量が0.05重量%未満では、アセチルサルチル酸の持つ作用が十分に発揮されないために好ましくない。

本発明の外用剤の有効成分は、アセチルサルチル酸の他、アセチルサルチル酸の薬理学的に許容されるD L-リジン塩等のアミノ酸との塩およびナトリウム塩等の無機塩基との塩が用いられる。

本発明の外用剤は、皮膚の局所表面に有効成分を直接投与できる剤形であれば特に限定されず、例えば軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤（懸濁剤、乳剤、ローション剤等）、パップ剤、テープ剤、エゾール剤および外用散剤等の製剤を用いることができる。

本発明のアセチルサルチル酸含有外用剤に用いられる他の配合成分としては、通常の外用剤に用いられる配合成分であれば何れも使用可能である。

軟膏剤・クリーム剤・ゲル剤・液剤・懸濁剤・乳剤・ローション剤等の場合には、白色ワセリン、黄色ワセリン、ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、スクワラン等の基剤、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族アルコール、植物油、アルコール等の溶剤および溶解補助剤、トコフェロール誘導体、L-アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、グリセリン、プロピレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム等の保湿剤、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン等の界面活性剤、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の

増粘剤、安定剤、保存剤、吸収促進剤等または、その他の適当な添加剤を配合することができる。

5 パップ剤の場合には、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸共重合体等の粘着付与剤、硫酸アルミニウム、硫酸カリウムアルミニウム、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート等の架橋剤、
10 ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブタジオール等の多価アルコール類、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族アルコール、植物油、アルコール等の溶剤および溶解補助剤、ポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤、1-メントール等の香料、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、精製水等または、その他の適当な添加剤を配合することができる。

20 テープ剤の場合には、ステレン-イソプレーン-ステレンブロック共重合体やアクリル樹脂等の粘着剤、脂環族飽和炭化水素系樹脂、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂等の粘着付与樹脂、液状ゴム、流動パラフィン等の軟化剤、ジブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤、プロピレングリコール等の多価アルコール、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族アルコール、植物油、アルコール等の溶剤および溶解補助剤、ポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤等、吸収促進剤または、その他の適当な添加剤を配合することができる。また、
25 ポリアクリル酸ナトリウムやポリビニルアルコールのような含水可能な高分子と少量の精製水を加えて含水テープ剤となすこともできる。

外用散剤の場合には、バレイショデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤またはその他の適当な添加剤を配合すること

ができる。

エアゾール剤の場合には、軟膏剤・クリーム剤・ゲル剤・液剤・懸濁剤・乳剤・ローション剤および外用散剤等に用いられる、白色ワセリン、黄色ワセリン、ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、ステアリン酸、
5 硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、スクワラン等の基剤、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸イソプロピル、トリイソオクタン酸グリセリン、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族アルコール、植物油、アルコール等の溶剤および溶解補助剤、トコフェロール誘導体、L-アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の酸化防止剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、グリセリン、プロピレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム等の保湿剤、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、レシチン等の界面活性剤、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、
10 カルボキシメチルセルロースナトリウム塩類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の増粘剤、等の安定剤、バレイショデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤、液化石油ガス、液化二酸化炭素、ジメチルエーテル、窒素、灯油、二酸化炭素等の噴射剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、芳香剤、保存剤、または、その他の適当な添加剤を配合することができる。

本発明の外用剤は、各成分および必要に応じた基剤をよく混練する等の通常の外用剤を製造する方法を用いて製造され、患部に直接適用したり、布等に塗布および含浸させて適用する等の通常の使用方法により用いられる。

軟膏剤を製するには、脂肪、脂肪油、ラノリン、ろう、樹脂、プラスチック、グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤若しくはその他の適当な添加剤を原料とするか、またはこれらを基剤とし、活性成分を加え、混和して全質を均等にする。基剤成分を加温溶融して均一に攪拌し、所望により吸収促進剤、酸化防止剤、防腐剤、界面活性剤、精製水等の添加物を加え、更に

攪拌下アセチルサルチル酸の微粉末を投入混和し、軟膏或いはクリーム剤となす。

例えば、油脂性軟膏を製するには、原料基剤を加温して融解し、混和し、半ば冷却した後、基剤以外の活性成分を液状または細末にして基剤の一部と混和し、残りの基剤を加えて全質均等になるまでかき混ぜて練り合わせる。

5 例えば、乳剤性および水溶性軟膏を製するには、固形の基剤は水浴上で溶かした後、約75°Cに保ち、これに水溶性の基剤を水に溶かして同温度または若干高い温度に加温したものを加え、かき混ぜて全質均等とする。

10 パック剤を製するには、予め活性成分を、ゼラチン、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム等の保水性に富む水溶性高分子を主体とした膏体基剤と混和して、不織布等の支持体に展延し、膏体表面をポリエチレンあるいはポリプロピレン等のプラスチックフィルムで被覆し、所望の大きさに裁断する。

15 テープ剤を製するには、アクリル樹脂等の粘着剤あるいはスチレン-イソプレン-ステレンブロック共重合体に脂環族飽和炭化水素系樹脂、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂等の粘着付与樹脂、液状ゴム、流動パラフィン等の軟化剤、吸収促進剤、酸化防止剤等を加え、トルエン等の有機溶媒に溶解させ混合攪拌した、あるいは加熱融解させ混合攪拌した混合物に溶液または粉末状の活性成分を投入混合し、この混合物を剥離紙上に展延し、溶解型の場合は展延、乾燥した後、ポリウレタンフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、織布、不織布等の柔軟な支持体と張り合わせ、所望の大きさに裁断する。

20 ローション剤を製するには、活性成分と溶剤、乳化剤、懸濁化剤等を水性の液体に加え、全質を均等にする。懸濁性ローションは、活性成分を微細化し、グリセリンあるいはエタノール等で水にぬれやすくした後、これに懸濁化剤の溶液またはローション基剤を徐々に加えて混和し、全質均等にする。更に、乳剤性ローションは、活性成分と油相とを一方の容器に入れ、また別の容器には水相を入れてそれぞれ加温し、O/W型乳剤を作るときは、水相中に油相を徐々に注加し、W/O型乳剤を作るとときには、反対に油相に水相を徐々に注加して、乳化が完全に行われ均質な液状となるまで混和し続ける。

外用散剤を製するには、バレイショデンプン、コメデンプン、トウモロコシデ

ンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤に活性成分および添加剤を均一に分散する。

エアゾール剤を製するには、活性成分の溶液、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、ローション剤および外用散剤等を上記記載の方法等により製し、密閉容器に液化ガスまたは圧縮ガス等と共に充填する。

本発明の外用治療剤の治療対象となる疾患としては、例えば、疱疹性湿疹、新生児汎発性疱疹、胎児疱疹等の汎発性疱疹、口唇および顔面の疱疹、疱疹性口内炎、陰部疱疹、疱疹性ひょう疽、接種性疱疹等の限局性疱疹、手足口病およびエンテロウイルス感染症(手足口病を除く)等の水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルスなどの感染による小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚あるいは粘膜傷害症状、並びにこれら患部に使用可能な局所の疼痛、痒み症状等が挙げられる。

以下、実施例および試験例により本発明のアセチルサルチル酸含有外用剤につき説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

15 実施例

実施例 1 および 2 (軟膏剤)

表 1 に示す処方に従い、基剤と溶剤を混合し、これにアセチルサルチル酸を加えて十分に攪拌して混合し、軟膏剤を得た。

20 表 1

アセチルサルチル酸含有軟膏剤処方

| 実施例 | 1 | 2 |
|--------------|-----------|------|
| 配合成分 | 配合比 (重量%) | |
| アセチルサルチル酸 | 5.0 | 5.0 |
| ツイーン80 | 5.0 | |
| アジピン酸ジイソプロピル | | 5.0 |
| 白色ワセリン | 90.0 | |
| ゲル化炭化水素 | | 90.0 |

実施例 3 および 4 (クリーム剤)

表 2 に示す処方に従って、固形の基剤を水浴上で溶かした後、溶剤を加えて溶

解または分散したアセチルサルチル酸を混合した。これに水溶性の基剤を水に溶かして加温したものを加え、全質均等となるまでかき混ぜて練り合わせ、クリーム剤を得た。

5

表2

アセチルサルチル酸含有クリーム剤処方

| 実施例 | 3 | 4 |
|---------------------|----------|------|
| 配合成分 | 配合比（重量%） | |
| アセチルサルチル酸 | 0.2 | 2.0 |
| クロタミトン | 5.0 | |
| ゴマ油 | | 5.0 |
| セタノール | 9.0 | 9.0 |
| 白色ワセリン | 8.0 | 8.0 |
| ヘキシルデカノール | 1.0 | 1.0 |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール | 2.0 | 2.0 |
| ポリオキシ(9)ラウリルエーテル | 2.8 | 2.8 |
| ポリオキシ(23)セチルエーテル | 2.0 | 2.0 |
| プロピレングリコール | 12.0 | 12.0 |
| メチルパラベン | 0.1 | 0.1 |
| プロピルパラベン | 0.1 | 0.1 |
| 精製水 | 57.8 | 56.0 |

実施例5（パップ剤）

表3に示す処方に従って、粘着付与剤および増粘剤を多価アルコールに加熱溶解し、冷却後アセチルサルチル酸および他の添加物を加えて均一に混和し、次いで架橋剤を加えて粘着性ゲル基剤を作製し、このゲル基剤を不織布等の適当な支持体に塗布し、所望の大きさに裁断してパップ剤を得た。

10

表3

アセチルサルチル酸含有パップ剤処方

| 実施例 | 5 |
|----------------------|-----------|
| 配合成分 | 配合比 (重量%) |
| アセチルサルチル酸 | 10.5 |
| ポリアクリル酸 | 8.0 |
| ポリアクリル酸ナトリウム | 4.0 |
| カルボキシメチルセルロースナトリウム | 5.0 |
| 酒石酸 | 1.6 |
| ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート | 0.07 |
| グリセリン | 25.0 |
| クロタミトン | 2.0 |
| ヒマシ油 | 1.0 |
| 精製水 | 43.33 |

実施例6 (散剤)

5 表4に示す処方に従って、バレイショデンプンと酸化亜鉛およびアセチルサルチル酸を全質均等になるまでよく混和して散剤を得た。

表4

アセチルサルチル酸含有散剤処方

| 実施例 | 6 |
|-----------|-----------|
| 配合成分 | 配合比 (重量%) |
| アセチルサルチル酸 | 0.05 |
| バレイショデンプン | 95.95 |
| 酸化亜鉛 | 4.00 |

比較例1～3

表5に示す処方に従って、ビダラビン（アデニン アラビノサイド：抗ウイルス剤）を白色ワセリンに均一に混和し、軟膏剤を得、またポビドンヨードを精製水に溶かして液剤を得た。

表5

比較例

| 比較例 | 1 | 2 | 3 |
|---------|------|------|------|
| ビダラビン | 3.0 | | |
| ポビドンヨード | | 0.4 | 10.0 |
| 白色ワセリン | 97.0 | | |
| 精製水 | | 99.6 | 90.0 |

試験例

5 本発明のアスピリン含有外用剤を用いて、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状の治療効果と同時に、これら患部に疼痛、痒み症状を有する者に対するその抑制効果について、被験者（ボランティア）での投与試験を行った。

10 小水疱、びらん、潰瘍の皮膚・粘膜傷害および患部の疼痛、痒みに対する改善度は、A：著効、B：有効、C：やや有効、D：普通、E：悪化の5段階で評価し、やや有効以上を効果が認められたと判断して、その有効率を求めた。

試験例 1

15 水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルスの感染による皮膚・粘膜傷害に伴う疼痛および痒みに対する改善度

痒みや疼痛を伴う水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスやエンテロウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状を有する患者32名（延べ人数）の患部に、アスピリン含有外用治療剤を投与し、疼痛および痒みの改善度に関する検討を行った。また、比較例として、これらの感染による皮膚症状の治療に用いられている成分を含む軟膏（比較例1）および粘膜傷害症状の治療に用いられている消毒薬（比較例2および3）についても同様に検討した。

その結果を表6に示す。

表6

水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルスの感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚・粘膜傷害症状を有する患者の患部の疼痛と痒みに対する改善度

| 群 | 投与薬剤 (重量%) | 患者数 (人) | 評価 | | | | | 有効率 (%) |
|------|-----------------|------------|----|---|---|---|---|------------|
| | | | A | B | C | D | E | |
| 軟膏基剤 | — | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 実施例1 | アスピリン 5.0 | 8 | 2 | 2 | 3 | 1 | 0 | 87.5 |
| 実施例4 | アスピリン 2.0 | 5 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 80.0 |
| 実施例5 | アスピリン 10.0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 66.7 |
| 比較例1 | ビダラビン 3.0 | 8 | 1 | 2 | 3 | 2 | 0 | 62.5 |
| 比較例2 | ポビドンヨード 0.4 | 4 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 25.0 |
| 比較例3 | ポビドンヨード 10.0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |

5

表6の結果よりアスピリンを含有する実施例1、4および5は、比較例1に比べて、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルスの感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状を有する患者の患部の疼痛および痒みを同等あるいはそれ以上に抑制した。一方、比較例2および3は鎮痛、鎮痒効果を殆ど示さなかった。

10

試験例2

水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルスの感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状に対する改善度

15

水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状を有する患者35名（延べ人数）の患部に、アスピリン含有外用剤を投与し、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスの感染による皮膚および粘膜傷害症状の改善度に関する検討を

行つた。また、比較例として、これらの感染による皮膚傷害症状の治療に用いられている成分を含む軟膏（比較例1）および粘膜症状の治療に用いられている消毒薬（比較例2および3）についても同様に検討した。

その結果を表7に示す。

5

表7

水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状を有する患者に対する改善度

| 群 | 投与薬剤 (重量%) | 患者数 (人) | 評価 | | | | | 有効率 (%) |
|------|-----------------|------------|----|---|---|---|---|------------|
| | | | A | B | C | D | E | |
| 軟膏基剤 | — | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 33.3 |
| 実施例2 | アスピリン 5.0 | 8 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 100.0 |
| 実施例3 | アスピリン 0.2 | 6 | 0 | 3 | 2 | 0 | 1 | 83.3 |
| 実施例6 | アスピリン 0.05 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 75.0 |
| 比較例1 | ビダラビン 3.0 | 8 | 1 | 1 | 4 | 2 | 0 | 75.0 |
| 比較例2 | ポビドンヨード 0.4 | 4 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 50.0 |
| 比較例3 | ポビドンヨード 10.0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 50.0 |

10

表7の結果よりアスピリンを含有する実施例2、3および6は、比較例1に比べて、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスおよびエンテロウイルス等の感染による小水疱、びらん、潰瘍などの皮膚および粘膜傷害症状を有する患者に対して同等あるいはそれ以上の高い治癒効果を示した。一方、比較例2および3の効果は、アスピリンを含有する実施例2、3および6より遙かに劣っていた。

15

産業上の利用の可能性

本発明の外用剤を投与することにより、副作用も非常に少ない、更に皮膚および粘膜傷害症状の治癒の遅延も認められない、水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性

疱疹ウイルスやエンテロウイルスなどのウイルス感染による小水疱、びらん、潰瘍の皮膚および粘膜傷害症状を改善し、これら患部の疼痛、痒みを抑制することができる。

請求の範囲

1. 患部の鎮痛と鎮痒作用を併せ持つ、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚または粘膜傷害の治療に用いる外用剤。
5
2. 患部の鎮痛と鎮痒作用を併せ持つ、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍の治療に用いる外用剤。
3. ウィルス感染が水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルス、またはエンテロウイルス感染である請求項1または2の外用剤。
10
4. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、ウイルス感染による皮膚または粘膜傷害を有する部位の疼痛と痒みの治療に用いる外用剤。
5. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、
15 ウィルス感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍部位の疼痛と痒みの治療に用いる外用剤。
6. ウィルス感染が水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルスまたはエンテロウイルス感染である請求項4または5の外用剤。
7. アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩の含有量が0.0
20 5～80重量%である請求項1～6のいずれかに記載の外用剤。
8. ウィルス感染による皮膚または粘膜傷害の治療のために、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者の患部に投与することからなる、該症状の治療方法。
9. ウィルスの感染による皮膚もしくは粘膜の小水疱、びらん、または潰瘍の
25 治療のために、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を、患者の患部に投与することからなる、該症状の治療方法。
10. ウィルス感染が水痘・帯状疱疹ウイルス、単純性疱疹ウイルス、またはエンテロウイルス感染である請求項8または9の治療方法。

1 1. ウィルス感染による皮膚または粘膜傷害を有する患部の疼痛と痒みの治療のために、アセチルサリチル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤の有効量を患者の患部に投与することからなる、該疼痛と痒みの治療方法。

5 1 2. ウィルス感染が水痘・帯状疱疹ウィルス、単純性疱疹ウィルス、またはエンテロウィルス感染である請求項 1 1 の疼痛と痒みの治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/O01617

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/616, 9/06, 9/70, A61P17/00, 17/02, 17/04, 29/00,
31/12, 31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/616, 9/06, 9/70, A61P17/00, 17/02, 17/04, 29/00,
31/12, 31/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP 3-72426 A (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.), 27 March, 1991 (27.03.91), Claim 1; page 1, right column, lines 1 to 9 (Family: none) | 1-7 |
| X | EP 1249239 A1 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.), 16 October, 2002 (16.10.02), Claim 1; Par. No. [0014] & WO 01/47525 A1 & US 2003/125308 A1 | 1-7 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 March, 2004 (16.03.04)

Date of mailing of the international search report
30 March, 2004 (30.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|--|
| International application No. PCT/JP2004/001617 |
|--|

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001617

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8 to 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 to 12 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions (continue to extra sheet)

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/001617

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

I nt. C 1⁷ A 6 1 K 3 1 / 6 1 6, 9 / 0 6, 9 / 7 0, A 6 1 P 1 7 / 0 0, 1 7 / 0 2, 1 7 / 0 4,
2 9 / 0 0, 3 1 / 1 2, 3 1 / 2 2

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

I nt. C 1⁷ A 6 1 K 3 1 / 6 1 6, 9 / 0 6, 9 / 7 0, A 6 1 P 1 7 / 0 0, 1 7 / 0 2, 1 7 / 0 4,
2 9 / 0 0, 3 1 / 1 2, 3 1 / 2 2

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | JP 3-72426 A (帝國製薬株式会社) 1991.03.27, 請求項1, 第1頁右欄第1~9行 (ファミリ一なし) | 1-7 |
| X | EP 1249239 A1 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) 2002.10.16, 請求項1, 【0014】 & WO 01 /47525 A1 & US 2003/125308 A1 | 1-7 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.03.2004

国際調査報告の発送日

30.3.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 8-12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 8-12 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当し、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の單一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。